



دانشگاه علوم پزشکی کرمان  
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پیراپزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون

عنوان

بررسی شیوع و ارتباط پلی مورفیسم های ژن XRCC1 و NBN در بیماران مبتلا به  
لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) در جمعیت کرمان با استفاده از آنالیز HRM

توسط

شهرزاد ذهتاب

استاد راهنما

دکتر احمد فاطمی

استاد مشاور

دکتر روح الله میرزایی، آقای محسن احسان

سال

شماره پایان نامه:

تحصیلی: شهریور ۹۸

## چکیده

**مقدمه و هدف:** لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، یکی از شایعترین اختلالات هماتولوژیکی و یک بدخیمی کلونال در سلول‌های لنفوبلاستیک است که خون، مغز استخوان و غدد لنفاوی را درگیر می‌کند و منجر به کاهش تعداد سایر سلول‌های خونی می‌شود. XRCC1 به عنوان یک پروتئین داربستی و چند عملکردی در مسیر ترمیم برش باز آلی (BER) بوده که مسئول ترمیم آسیب‌های اکسیداتیو باز و شکست در DNA تک رشته‌ای (SSBR) می‌باشد. NBN پروتئین اساسی در ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA به هر دو روش نوترکیبی هومولوگ (HRR) و انتهای غیر هومولوگ (NHEJ) است. این پروتئین همچنین نقش مهمی در نوترکیبی میوزی، تغییر کلاس ایمونوگلوبولین و نگهداری تلومر ایفا می‌کند. هدف این مطالعه، تعیین SNP جایگاه rs1799782 در ژن XRCC1 و جایگاه rs1805794 و rs709816 در ژن NBN در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) در جمعیت کرمان بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی، از ۵۰ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (میانگین سنی  $5/5 \pm 5/4$  سال) و ۵۰ کودک سالم (میانگین سنی  $2/8 \pm 6/2$  سال) به عنوان گروه کنترل که از لحاظ سن و جنس یکسان سازی شده بودند وارد مطالعه شدند و نمونه‌ی خون گرفته شد. SNP‌های مذکور با تکنیک HRM بررسی شدند.

**یافته‌ها:** در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد، فراوانی ژنوتایپ AA و آلل A در جایگاه rs1799782 در ژن XRCC1 در گروه سالم و بیمار تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب P-value=0.4, P-value=0.2). همچنین فراوانی ژنوتایپ GG و آلل G در جایگاه rs1805794 در ژن NBN در گروه سالم و بیمار تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب P-value=0.5, P-value=0.4). فراوانی ژنوتایپ GG و آلل G در جایگاه rs709816 در ژن NBN در گروه سالم و بیمار تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب P-value=0.6, P-value=0.5).

**نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد در مجموع در جمعیت انتخاب شده مشتمل بر کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و سالم، پلی‌مورفیسم rs1799782 ژن XRCC1 و پلی‌مورفیسم‌های rs1805794 و rs709816 در ژن NBN هیچ ارتباط معناداری با خطر ابتلا به ALL ندارد. در نهایت با توجه به نقش موثر ژنتیک و پلی‌مورفیسم در استعداد ابتلای به لوسمی لنفوبلاستیک حاد ممکن است نتایج به‌دست آمده با تغییر خزانه ژنتیکی و یا افزایش تعداد جمعیت مورد مطالعه تغییر کند؛ به همین دلیل

به منظور ارزیابی دقیق‌تر نقش این پلی‌مورفیسم‌ها در لوسمی لنفوبلاستیک حاد نیاز به مطالعات بیشتر و بررسی در جمعیت‌های بزرگتر و نژاد گوناگون می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** لوسمی لنفوبلاستیک حاد، XRCC1، NBN، پلی‌مورفیسم ژنی، rs1799782، rs709816، rs1805794

## Abstract

**Background and aim:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the most common cancer in children for which the exact pathogenesis is not yet known. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in different DNA repair genes is reported to be associated with this disease. This study aimed to evaluate the association between the presence of a polymorphism of the XRCC1 and NBN gene and known risk factors for ALL cancer in Kerman by high-resolution melting analysis and Sanger sequencing. Variation in genes encoding BER components may influence the effectiveness of leukemic cells to cope with oxidative stress.

**Materials and Methods:** In the present work we genotyped 3 polymorphisms of 2 BER genes in 50 patients and 50 randomly selected controls by sex and age and recruited from the same hospital. A hospital-based case-control study was conducted in Kerman. The blood samples and HRM analysis were taken which were used for the detection of a homozygous and heterozygous polymorphisms of XRCC1 and NBN.

**Results:** We did not detect any correlation between genotype and alleles of the rs1799782 G>A polymorphism and ALL occurrence. We also observed a significant ( $p < 0.05$ ) difference in the frequency distributions of polymorphisms in

rs1805794 in the NBN gene between the cases and controls whereas the GG genotype and the G allele increased in ALL patient. Moreover, we didn't found association between the G/G genotype and the G allele of the c.1197A>G with ALL occurrence.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, polymorphism, XRCC1, NBN



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Medicine**

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

Master of Science

**Title**

Prevalence and association study of XRCC1 and NBN gene polymorphisms in patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Kerman population by using HRM analysis

By:

**Shahrzad zehtab**

Supervisor:

**Dr. Ahmad fatemi**

Advisors:

**Dr. Mirzayi**

**Mohsen ehsan**

**Year: 2019**

تاریخ ۹۸/۶/۲۷

بسمه تعالی



شماره ۷۸۲

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

کد اخلاق.....

IR, Kmn-REC- ۱۳۹۷- ۰۷۵

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه خانم شهرزاد ذهتاب کارشناسی ارشد رشته خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بررسی شیوع و ارتباط پلی مورفیسم های ژن XRCC1 و NBN در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد در جمعیت کرمان با استفاده از آنالیز HRM" در ساعت ۱۰ روز چهارشنبه مورخ ۹۸/۶/۲۷ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استاد راهنما (اول)	جناب آقای دکتر احمد فاطمی	
ب: استاد راهنما (دوم)	_____	
ج: استاد مشاور	جناب آقای دکتر روح اله میرزایی	
د: استاد مشاور (دوم)	جناب آقای محسن احسان	
د: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر علیرضا فارسی نژاد	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر عبدالله جعفرزاده	
ر: نماینده تحصیلات تکمیلی	جناب آقای دکتر مهدی زمانلو	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه .....<sup>ع</sup> و نمره .....<sup>ع</sup> مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

دانشکده پیراپزشکی